

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

QUANTITATIVE FETTBESTIMMUNG IM
BIOPSIEMATERIAL DER MENSCHLICHEN LEBER
UND ZUVERLÄSSIGKEIT KLINISCH-BIOCHEMISCHER
PARAMETER FÜR DIE BEURTEILUNG DES
AUSMASSES DER LEBERZELLVERFETTUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

MOHAMMED ALI EL ANSARI

aus Jerusalem

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

QUANTITATIVE FETTBESTIMMUNG IM
BIOPSIEMATERIAL DER MENSCHLICHEN LEBER
UND ZUVERLÄSSIGKEIT KLINISCH-BIOCHEMISCHER
PARAMETER FÜR DIE BEURTEILUNG DES
AUSMASSES DER LEBERZELLVERFETTUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

MOHAMMED ALI EL ANSARI

aus Jerusalem

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am ..16. Juni 1978....

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.med. F. Neurath

Referent: Prof.Dr.med. S. Massarrat

Correferent: Prof.Dr.med. J.C. Bode

Inhaltsübersicht

I Einleitung

- 1 Die Fettleber, ihre Definition und Häufigkeit
- 2 Chemie und Physiologie der Fettleber
- 3 Pathophysiologie der Fettleber
- 4 Ätiologie der Fettleber
- 5 Klinik der Fettleber
- 6 Diagnose der Fettleber
- 7 Problemstellung

II Material und Methodik

- 1 Patientengut
- 2 Untersuchungsverlauf
- 3 Materialgewinnung
- 4 Materialbearbeitung

III Ergebnisse

- 1 Fettgehalt und histologisch-kategoriale Fettbestimmung
- 2 Fettgehalt und Übergewichtigkeit
- 3 Fettgehalt und Alter
- 4 Fettgehalt und GOT
- 5 Fettgehalt und GPT
- 6 Fettgehalt und γ GT
- 7 Fettgehalt und Cholesterin
- 8 Fettgehalt und Triglyzeride
- 9 Fettgehalt und Bilirubin
- 10 Fettgehalt und alkalische Phosphatase
- 11 Fettgehalt und Serumeisen
- 12 Fettgehalt und α Globuline
- 13 Fettgehalt und Gesamteiweiß
- 14 Fettgehalt und Glukosebelastungstest
- 15 Fettgehalt und Bromthaleintest
- 16 Fettgehalt und Leberszintigraphie

IV Diskussion

V Zusammenfassung

VI Literaturverzeichnis

I Einleitung

1) Die Fettleber, ihre Definition und Häufigkeit

Unter Fettleber versteht man eine Zunahme des Fettgehaltes der Leber über den normalen Prozentsatz von 2 - 4 % berechnet auf Leberfeuchtgewicht (42) oder mehr als 10 % des Trockengewichtes (3, 53, 57) und damit histologisch als Fetttropfen in den Leberzellen nachweisbar wird. Man kann auch den Lipid- und Triglyzeridgehalt im Leberpunktatzylinder quantitativ bestimmen (4, 13, 16, 22, 34). Nach Kalk (29) kann man die Fettleber in folgende Stadien einteilen:

- Stadium I: Generalisierte Fettleber ohne Mesenchymreaktion
- Stadium II: Fettleber mit mäßiger bis deutlicher Mesenchymreaktion (Entzündung) in den periportalen Feldern.
- Stadium III: Einbruch der entzündlichen Reaktion in die Leberläppchen bei beginnender bis kompletter Fettzirrhose.

Thaler (53) unterscheidet bei der Leberzellverfettung zwischen feintropfiger und grobtropfiger Verfettung und weiterhin nach Fettverteilung innerhalb der Leber zwischen disseminierter, zonaler und diffuser Leberverfettung, wobei die diffuse Verfettung den schwersten Grad darstellt (24).

Nach dem flächenmäßig geschätzten prozentualen Fettgehalt teilt Thaler (55) den Schweregrad der Leberverfettung wie folgt ein:

leichte Verfettung	= 3 - 6 % Fettgehalt
mäßige Verfettung	= 10 - 25 % Fettgehalt
ausgeprägte Verfettung	= über 25 % Fettgehalt

In den letzten Jahren nahm die Häufigkeit der Leberverfettung deutlich zu (Überernährung, vermehrter Alkoholkonsum und Medikamentenmißbrauch). Offenbar spielt

auch die immer häufiger angewandte Leberpunktion nach Menghini dabei eine Rolle (42). Wewalka (61) fand 1963 bei 10 % der Leberpunktierten eine Fettleber, Berg (3) im Jahre 1968 sogar 20 %. Baier (2) berichtete von einer Zunahme der Leberverfettung von 8 auf 21,5 % innerhalb von 8 Jahren. (1954 - 1962). Avenarius (1) macht Alkohol und Diabetes mellitus für das Ansteigen der Leberverfettung verantwortlich. Die Fettleber ist nach Ausschalten der auslösenden Noxe voll reversibel (2, 5, 23, 30, 39, 51, 56, 61). Gerade wegen des Mangels an spezifischen Symptomen und subjektiven Beschwerden ist die histologische Untersuchung durch Leberbiopsien außerordentlich wichtig. Die quantitative Fettbestimmung konkretisiert die Diagnose.

2) Chemie und Physiologie der Fettleber

Die Fetttropfen bestehen im wesentlichen aus Neutralfett. Im Leberfett besteht das Verhältnis der gesättigten Fettsäuren (Palmitinsäure) zu den einfachen ungesättigten Fettsäuren (Ölsäure) zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Linolsäure) wie 40 : 44 : 16. Ein Triglyzeridmolekül setzt sich also zusammen aus einer gesättigten und zwei ungesättigten Fettsäuren. Steigt der Fettgehalt der Leber über 5 - 6 % bezogen auf Feuchtgewicht oder mehr als 10 % bezogen auf Trockengewicht (3, 53, 55, 57), wird das Fett im histologischen Schnitt sichtbar.

Von dem resorbierten Nahrungsfett werden 40 - 50 % von der Leber aufgenommen, während der Rest in Fettdepot oder in andere Organe gelangt. In der Leber wird ein Teil der Fettsäuren verbrannt, ein anderer Teil zur Synthese von Phosphatiden und Cholesterin verwendet, während die Hauptmenge wieder zu Triglyzeriden aufgebaut wird (3, 15, 24, 56). Durch eine komplexe Bindung an Protein hat die Leberzelle die Möglichkeit, die Triglyzeride wieder in die Blutbahn und damit in die Fettdepots abzuschieben. In den Depots

werden wieder durch die Fettgewebslipase andauernd Fettsäuren aus Triglyzeriden freigesetzt, an Albumin gebunden und als Energiespender in die verschiedenen Organe, vor allem aber wiederum in die Leber befördert - Triglyzeridzyklus (8, 45).

3) Pathophysiologie der Fettleber

Die Fettablagerung in der Leberzelle findet im Hyaloplasma statt, besonders bei alkoholischer Genese erweitern sich dabei die sogenannten Riesenmitochondrien und werden im lichtoptischen Bild sichtbar (Mallorybodies bei hyaliner Degeneration) (58, 63). Andererseits wird bei der durch Fehlernährung bedingten Fettleber ein weiterer Verfettungstyp abgegrenzt. Bei dem nach Zufuhr von Lipiden, Fettemulsion u.ä. die Lipidpartikel über das Lumen der Sinusoide (Kapillare) nach Passage des Disséschen Raumes (der Raum zwischen Kapillaren und angrenzenden Leberzellen) von den Leberzellen aufgenommen und in den Hohlräumen des endoplasmatischen Retikulums abgelagert werden. Mit dem Fettstoffwechsel ist der Kohlenhydratstoffwechsel eng verbunden. In der Leber wird Glukose zu Triglyzeriden umgewandelt und zu Lipoproteinen aufgebaut (49). Bei einem Überangebot an Kohlenhydraten werden vermehrt Triglyzeride gebildet und gespeichert. Zu den pathophysiologischen Mechanismen, die zur Leberverfettung führen, gehören:

a) Überangebot an Kohlenhydraten, wobei es zu erhöhter Fettsäuresynthese und anschließender Veresterung zu Triglyzeriden in der Leber kommt. Dieser Punkt spielt bei Mastfettleber eine wesentliche Rolle (24, 25, 36, 39).

b) Mangel an Oxydation der in der Leber gebildeten oder aufgenommenen Fettsäuren führt zur gesteigerten Triglyzeridsynthese. Dieser Vorgang spielt bei der alkoholischen Fettleber eine wesentlich Rolle, weil die oxydative

Fähigkeit der Leber durch die alkoholische Oxydation blockiert wird (3, 24, 25, 36, 39, 55).

c) Durch Proteinstoffwechselstörung werden die Synthese von Lipoproteinen und der Transport von Triglyzeriden in das Blut gehemmt, weil Mangel an Apoprotein herrscht. Diese Stoffwechsellaage liegt bei Proteinmangelerscheinung, Kwashiorkorkrankheit und bei Alkoholmißbrauch vor (3, 24, 37, 51, 55).

d) Bei Lipolyse in der Peripherie wie es bei Diabetes mel. der Fall ist, kommt es zur vermehrten Anflutung freier Fettsäuren in der Leber. Ursache dafür ist der Insulinmangel. Da Insulin durch Senkung des 3', 5'-cyclo-Adenosin-Monophosphat-Spiegels die lipolytische Aktivität hemmt (9). Auch der Mangel an Alpha-Glyzerphosphat infolge des gestörten Glukosestoffwechsels führt zur vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren in der Peripherie (44).

4) Ätiologie der Fettleber

Die übermäßige Fettablagerung in den Leberzellen ist stets Ausdruck einer Schädigung des Parenchyms oder der unzureichenden Verwertung eines übermäßigen Angebots an Nahrungsfett oder Kohlenhydraten. Mehrere ätiologische Faktoren sind seit langem bekannt und sind gemäß ihrer Bedeutung zu nennen:

a) Alkoholismus: Die meisten Autoren betrachten den chronischen Alkoholmißbrauch als die häufigste Ursache der Leberverfettung (1, 4, 16, 54, 58). Bei den bioptisch gesicherten Fettleberkranken stellten Gros (16) bei 23,5 %, Avenarius (1) bei 37 %, Böhle (5) bei 39 % und Thaler (55) sogar bei 52 % chronischen Alkoholkonsum fest. Nicht selten ist mit chronischem Alkoholkonsum eine Mangel- und Fehlernährung vergesellschaftet (37, 39, 40, 57).

b) Diabetes mellitus: Er kommt auch häufig mit einer Fettleber vor. Gros (16) fand bei bioptisch gesicherten Fettleberpatienten 18 % Diabetiker und Theuer (58) zwischen 25 und 35 %. Thaler (55) stellte bei 37 % der Fettleberpatienten einen Diabetes mellitus fest. Kalk (28) fand bei punktierten Diabetikern in 48 % der Fälle eine Fettleber. Beringer (4), Creutzfeld (11) und Wasaternja (60) sind zu der Feststellung gelangt, daß das Ausmaß der Leberverfettung eher mit der Übergewichtigkeit des Patienten als mit der Qualität und Dauer der Einstellung eines Diabetes mellitus in Zusammenhang steht. Dadurch sind einige Autoren der Ansicht, daß der D.m. per se nicht unbedingt zur Leberverfettung führen muß. Trotzdem hat die Kombination Diabetes - Fettleber an Interesse gewonnen, als gezeigt werden konnte, daß eine Leberschädigung eine diabetische Stoffwechsellage hervorrufen kann-hepatogener Diabetes (11).

c) Adipositas: Die Überernährung ist eine häufige Ursache der Fettleber, diese soll sich bei 50 % der Fettsüchtigen finden (55). Nach Gros (16), Irsigler (24), Kalk (29) und Tákač (50) findet sich bei Adipösen in etwa 10 - 25 % eine Fettleber. Das Überangebot an Fett und Kohlehydraten bedingt vermehrte Fettsynthese in Form von Depot. Jede Abgabe von freien Fettsäuren aus dem vermehrten peripheren Fettdepot führt zu einem vermehrten Fettgehalt der Leber. In vielen Fällen ist die Adipositas mit einem latenten oder manifesten Diabetes oder mit Alkoholismus kombiniert (12).

d) Mangelernährung: Mangel an Proteinen im allgemeinen kann zu Fettleber führen, als Beispiel Kwashiorkorkrankheit, die in unterentwickelten Gebieten als Folge der Mangelernährung mit Fettleber einhergeht. Die Fettleber dürfte durch den Mangel an Trägerproteinen und den dadurch gestörten Fettransport aus den Leberzellen bedingt sein (55).

e) Exogene Gifte wie Medikamente und lebertoxische Stoffe: Bei Vergiftungen mit Tetrachlorkohlenstoff, Dimethylnitrosamin, Äthionin und Phosphor kommt es zur Schädigung der Leberzellen und vermehrter Ausschüttung von Fettsäuren aus den Depots, die zu einer Leberverfettung führt infolge des erhöhten Fettransportes und gestörter Proteinsynthese (24, 55, 62).

Zu den Medikamenten, die eine Hemmung der Proteinsynthese und Leberverfettung verursachen, gehören Antibiotika, z.B. Tetracycline, Streptomycine und Chloramphenicol; nicht zu vergessen sind die Corticoide, über deren biochemische verfettende Wirkung noch wenig bekannt ist.

f) Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Colitis, Chronische Enteritis und Pankreatitis: Bei diesen entzündlichen Erkrankungen spielt die erhöhte Lipolyse eine Rolle (24, 29, 55, 58). Dabei muß zusätzlich immer noch an die mögliche Rolle von gleichzeitig gegebenen Medikamenten wie Tuberkulostatika, Antibiotika und vor allem Corticosteroiden gedacht werden.

g) Chronischer Sauerstoffmangel bei Anämien, respiratorische Insuffizienz, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose

h) Innersekretorische und Stoffwechselkrankheiten wie Hyperthyreose, Myxödem und essentielle Hyperlipämie

i) Idiopathische Fettleber kommt in 12 - 21 % der Fälle vor (7, 24, 55), ohne klare Ursache z.B. in der Schwangerschaft (Hormone?). Die Fettleber bei Patienten mit der essentiellen Hyperlipidämie dürfte eine Folge des maximalen Fettransportes sein, der die oxydative Kapazität des Organs übersteigt. Ferner tritt eine Leberzellverfettung nach der operativen Ausschaltung des Dünndarms zur Behebung der Adipositas (Intestinaler Bypass) auf.

5) Klinik der Fettleber

a) Beschwerden

Die unkomplizierte Fettleber macht ihren Trägern kaum

Beschwerden. Sind Beschwerden vorhanden, dann sind sie vage und uncharakteristisch. Die Patienten können über ein Druck- und Völlegefühl im Oberbauch klagen, diese subjektiven Beschwerden sind vermutlich durch die Größenzunahme der Leber bedingt und machen sich manchmal nur in besonderen Stellungen bemerkbar, wie z.B. beim Bücken. Gelegentlich wird über Müdigkeit, Inappetenz, Meteorismus, Flatulenz und Impotenz (nur bei Alkohol) geklagt (5, 24, 29, 56, 61, 62).

b) Symptome und klinische Befunde

Das führende objektive Symptom ist die Hepatomegalie. Die Leber überragt dabei den rechten Rippenbogen meist um 1 - 3 cm. Bei 85 % der Fettleberkranken konnten Lebervergrößerungen nachgewiesen werden (56). Sie ist auch bei anderen Autoren das führende Symptom (6, 24, 29, 61).

c) Blutchemische Laboruntersuchung der Fettleber

In 79 % der Fettlebererkrankten fallen von den üblichen Laboratoriumsproben die einen oder anderen pathologisch aus. Die Abweichungen von der Norm sind in der Regel gering. Am empfindlichsten reagiert der Bromthaleinretentions-test, der schon bei Fettleberstadium I signifikant vermehrt ist. Thaler (56) stellte bei einem Drittel der Fettleberkranken völlig normale Leberwerte fest.

Der Bromthaleintest fällt am häufigsten pathologisch aus. Er ist in 60 - 80 % der Fettleberfälle erhöht und liefert damit den ersten Hinweis (7, 24, 27, 29, 46, 47, 51, 56).

Die Transaminasen im Serum (SGOT und SGPT) sind meist bei alkoholischer Fettleber stark erhöht, etwa bei 60 % der Fälle (36, 61). Bei der unkomplizierten Fettleber sind sie lediglich normal oder geringfügig erhöht (16, 24, 46, 51, 56, 58).

Bilirubin im Serum kann in 10 bis 40 % der Fettleberfälle geringgradig erhöht sein, bis 2 mg% (16, 24, 46, 55, 58). Liegt der Wert höher, so spricht das für zusätzliche entzündliche und/oder degenerative Leberveränderungen (46).

Gamma globulin-Erhöhung wird nur von wenigen Autoren beobachtet (7, 46). Sie spricht für das Vorliegen entzünd-

licher Veränderungen in der Leber. Kalk (29) stellte die Hypergammaglobulinämie nur bei Patienten mit Fettleber in Stadium II fest.

Alkalische Phosphatase ist nur erhöht bei Fettleberkranken mit Cholestase (16, 56, 62).

Cholesterin fand Rösch (46) in 53 % der Fälle mit Fettleber erhöht, nach Böhle (5) sind es etwa 50 %.

Bei dem i.v. Glukosebelastungstest mit Berechnung des Assimilationskoeffizienten nach Conard (10) haben 24 % der nicht diabetischen Fettleberpatienten einen pathologischen K-Wert unter 1,0 (6).

6) Diagnostik der Fettleber

Das klinische Bild und die blutchemischen Befunde können nur den Verdacht auf Fettleber aussprechen. Die Diagnose einer Fettleber kann nur mittels einer Leberpunktion gestellt werden (24, 38, 48, 56, 58). Allein die Laparoskopie mit gezielter Biopsie oder Leberblindpunktion geben Auskunft darüber, ob und in welchem Grade eine Leberverfettung vorliegt.

Mikroskopisch finden sich in der Leberzelle Fetteinlagerungen, dabei ist das Cytoplasma der Leberzellen durch Fettröpfchen gekennzeichnet, und die Leberzellkerne sind sichelförmig an den Rand gedrängt. Bei schwerem Alkoholabusus sieht man mikroskopisch eine charakteristische Anordnung des Bindegewebes (Maschendrahtfibrose) auch in den Läppchenzentren, vermehrte Eisenspeicherung und das sogenannte Alkoholhyalin (Mallorybodies), sowie im Rahmen des Zieyesyndroms eventuell Galletropfen oder Thromben. Lochkerne treten vorwiegend bei Diabetes mellitus auf.

7) Problemstellung

Durch diese Studie sollte die Zuverlässigkeit und der diagnostische Wert der verschiedenen zur Verfügung stehenden laborchemischen Parameter (SGOT, SGPT, γ GT, Cholesterin, Triglyzeride, Bilirubin, alkalische Phospha-

tase, Serumeisen, Glukosebelastungstest, Bromthaleintest, Serumgesamteiweiß und Serumgammaglobulin) histologisch-kategoriale Verfettung, Gewicht, Alter, latenter Diabetes mellitus und die szintigraphisch festgestellte Lebergröße zur Diagnostik und Feststellung der Intensität der Leberzellverfettung geprüft werden und auf welche von den obengenannten Merkmalen der quantitativ ermittelte Fettgehalt der Leber einen signifikanten Einfluß hat. Dabei sollten die Korrelationen der verschiedenen Parameter mit dem quantitativen Fettgehalt festgestellt und die am besten geeigneten Parameter ermittelt werden.

Da Alkohol außer Leberzellverfettung zahlreiche andere morphologische Veränderungen, wie Leberzellnekrose, Cholestase usw. hervorruft, wurden hier nur Patienten mit nicht alkoholisch bedingter Fettleber zur Untersuchung herangezogen.

II) Material und Methodik

1) Patientengut

Die Prüfung wurde an 84 Patienten vorgenommen, die in den Jahren 1974 und 75 im Diakoniekrankenhaus Wehrda und in der Medizinischen Poliklinik, Marburg, eingeliefert und mit Verdacht auf Fettleber leberpunktiert wurden. Insgesamt mußten 23 Patienten nach dem histologischen Ergebnis von der Studie wegen folgender Gründe ausgeschlossen werden:

Fettleberhepatitis (5), Alkoholschädigung (2), abgeheilte Virushepatitis (1), epitheloidzelliges Granulom (1), subakute aktive Hepatitis (2), Leberzirrhose (1), fehlende Verfettung im Biopsiematerial (10), Verlust des Biopsiematerials (1).

So blieben 61 Probanden übrig - 31 Frauen und 30 Männer - im Alter zwischen 20 und 87 Jahren, die mit einer reinen Leberzellverfettung für die Studie die endgültigen Resul-

tate lieferten. 4 Patienten hatten mikroskopisch keine Leberzellverfettung, aber quantitativ einen Fettgehalt mehr als 10 % des Trockengewichtes; diese wurden in die Studie aufgenommen. In dem Kollektiv waren 22 Probanden = 36 % mit manifestem Diabetes mellitus (Behandlung entweder mit Insulin oder mit Sulfonamidderivaten) und 20 = 32,7 % mit alimentärer Adipositas mit mindestens 20 % Übergewicht.

Von den übrigen 19 Probanden waren

- 4 mit kardiovasculärer Erkrankung
- 3 mit Fettstoffwechselstörung
- 6 mit Magen-Darm-Erkrankung
- 2 mit Pankreatitis
- 3 mit Broncho-Pulmonaler Erkrankung und
- 1 mit Morbus Boeck I

Die einzelnen Symptome und Beschwerden, die die Patienten angaben, sind in Gruppen zusammengefaßt:

a) Druck- und Völlegföhl im Oberbauch	19
b) Müdigkeit und allgemeine Schwäche	8
c) Übelkeit	3
d) Inappetenz	3
e) Durst und Juckreiz (Diabetiker)	4
f) andere Beschwerden und Schmerzen wie Herzbeschwerden, Schwindel, Kopf-, Rücken- oder Gliederschmerzen	19
g) keine Beschwerden	5
	total 61

2) Untersuchungsverlauf

Bei den Patienten wurde nach bestehenden Beschwerden und Alkoholkonsum gefragt. Die Befragten tranken entweder überhaupt keinen oder gelegentlich nur wenig Alkohol. Danach wurde bei jedem Patienten das Gewicht und die Größe bestimmt und das prozentuale Übergewicht bezogen auf das Durchschnittsgewicht in Anlehnung an Geigy Tabelle, Dokumente Geigy, Wissenschaftliche Tabelle J.R. Geigy AG., Pharma Basel, 1968, berechnet.

Dann wurden folgende Laborbefunde im Serum bestimmt:

	<u>Normalwert</u>
Glutamatoxalacetat-Transaminase (nicht optimierter UV-Test der Fa. Boehringer)	12 mU/ml
Glutamatspyruvat-Transaminase (nicht optimierter UV-Test der Fa. Boehringer)	12 mU/ml
Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (Kinetischer Test Fa.Boehringer)	28 mU/ml
Cholesterin (Testpackung der Fa. Boehringer)	180-250 mg/%
Triglyzeride (Test der Fa. Boehringer)	64-162 mg/%
Bilirubin (Testpackung der Fa. Boehringer)	bis 1,0 mg/%
Alkalische Phosphatase (Kinetischer Test der Fa. Boehringer)	bis 48 mU/ml
Serumeisen (Testpackung der Fa. Boehringer)	60-140 μ g/%
Gesamteiweiß	6,5 -8 g/%
Gammaglobulin (Papiererelektrophorese)	bis 21 rel. %
Bromthaleintest (nach Injektion von 5 mg pro kg Körpergewicht er- folgte die Blutentnahme nach 60 min.)	bis 0,2 mg/%

Bei jedem Probanden wurden mindestens 2 Kontrollen
(1 - 4 d. vor und nach der Leberpunktion) vorgenommen.
Der Mittelwert der Kontrollen wurde bei der Korrelations-
berechnung berücksichtigt.

Bei der Untersuchung der Patienten wurden drei verschie-
dene Modifikationen zur Bestimmung der Bromsulfalein-
retention verwendet, da das Patientengut aus zwei Kliniken
stammte mit unterschiedlichen Bromthalein-Testmethoden.
Um die Ergebnisse des Bromthaleintestes ineinander um-
rechnen zu können, wurde ein Diagramm, das von Hennecke

und König (20) erstellt wurde, benutzt, und die Ergebnisse in den 60 min Wert in mg % umgerechnet.

Bei den 3 Modifikationen handelt es sich um

- a) Intravenöse Applikation von 5 mg Bromsulfalein pro kg KG. Danach wurde die Farbkonzentration nach 45 min in % der Anfangskonzentration, die 2- 3 min nach Injektion festgestellt wurde, ermittelt. Als pathologisch wird eine Retention über 5 % der Anfangskonzentration bewertet. Bei 24 Probanden wurde dieser Test durchgeführt. Bei 20/24 war die BSP-Retention mehr als 5 %.
- b) Nach i.v. Injektion von 5 mg Bromsulfalein pro kg KG wurde die Bestimmung der absoluten Bromsulfaleinkonzentration nach 60 min in mg pro 100 ml Serum ermittelt. Als pathologisch wird eine Retention von mehr als 0,2 mg % betrachtet. Dieser Test wurde bei 20 Patienten durchgeführt. Bei 13/20 war die BSP-Retention mehr als 0,2 mg %.
- c) In gleicher Weise wie b) wurde die absolute Farbstoffkonzentration nach 45 min bestimmt. Eine Retention von mehr als 0,5 mg % ist pathologisch. Bei 10 Patienten wurde diese Modifikation gemacht. Bei 8/10 war die BSP-Retention mehr als 0,5 mg %.

Die Zuverlässigkeit der Transformation des 45' Wertes in den 60' Wert in mg % wurde an einem für eine andere Studie untersuchten Krankengut von 36 Patienten überprüft, bei denen Bromthalein in der Eliminationsphase nach 40', 45', 50', 55' und 60' bestimmt wurde. Bei 18 Patienten mit erhöhter Transaminase betrug die BSP-Extinktion bei 40' 0,041, bei 45' 0,026, bei 50' 0,021, bei 55' 0,019 und bei 60' 0,013. Der Vergleich des 45' Wertes mit dem 60' Wert entsprach dem Diagramm von Hennecke und König.

Bei Nichtdiabetikern wurde zur Erfassung einer eventuellen diabetischen Stoffwechsellaage ein intravenöser Glukosebelastungstest mit Verabreichung von 0,33 g Glukose pro

kg Körpergewicht durchgeführt. Der Glukoseassimilationskoeffizient = K-Wert wurde nach der Methode von Conard (10) berechnet, nach der Formel

$$K = \frac{0,693}{t_{1/2}} \cdot 100 \quad (t_{1/2} = \text{Halbwertszeit})$$

Die Lebergröße wurde szintigraphisch nach Injektion von Technetium-Schwefel mit Messung des größten cranio-caudalen Durchmessers des rechten und linken Lappens festgestellt. Der Normalwert des cranio-caudalen Durchmessers beträgt bei dem rechten Lappen 18 cm und bei dem linken 10 cm.

Für diese Untersuchung danken wir Prof. Josef und Dr. Schmidt vom Institut für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg.

3) Materialgewinnung

Bei jedem Patienten wurde eine Leberpunktion mit der Menghini-Nadel $\varnothing$ 1,2 - 1,8 mm vorgenommen. Durch die bei der Punktion verwendete 10 ccm Rekordspritze, die mit isotoner Kochsalzlösung gefüllt war, wurde der Punktionszylinder aus der Menghini-Nadel auf einem Leintuch in ein Glasschälchen entleert. Dann wurde die überschüssige Kochsalzlösung abgetupft, und der Zylinder in 2 Teile geteilt. Ein Teil wurde in das Pathologische Institut in Marburg geschickt. Mit Hilfe der kategorialen Einschätzung (22) wurde der prozentuale Fettgehalt mikroskopisch ermittelt.

Der feingewebliche Grad der Verfettung wurde an Parafinschnitten bestimmt, die sich zuverlässiger als die am Gefrierschnittpräparat beurteilte Leberverfettung erwiesen(33).

- Grad 1 = leichte Verfettung =
weniger als 10 % der Leberzellen verfettet
- Grad 2 = mäßiggradige Verfettung =
10 - 30 % der Leberzellen verfettet
- Grad 3 = ausgeprägte Verfettung =
über 30 % der Leberzellen verfettet

Wir danken Prof. Schmitz-Moormann vom Pathologischen Institut der Philipps-Universität Marburg für die histologische Beurteilung der Leberpunktate.

Die andere Hälfte des Zylindermaterials wurde in den etwa 1 g schweren, verschließbaren Plastikgefäßen feucht gewogen. Die dabei benutzte Waage war eine Mikrowaage Mettler, Modell ME 22 BE 22 BA 25 mit einer Meßgenauigkeit von 1/1000 mg. Das Naßgewicht der einzelnen Leberzylinder schwankte zwischen 3 und 40 mg; der Feuchtgewicht-Mittelwert betrug $13,9 \pm 7,0$ mg. Die verschlossenen Plastikgefäße wurden katalogisiert und bei -20°C aufbewahrt.

4) Materialbearbeitung

Nach Beendigung der Materialsammlung wurde die quantitative Fettbestimmung der einzelnen Leberzylinder durchgeführt. Diese bestehen überwiegend aus Triglyzeriden, da bei der Leberzellverfettung fast ausschließlich der Triglyzeridgehalt erhöht ist, während Phosphatide und Cholesterol keine wesentliche Änderung zeigen (32, 34, 35). Der Arbeitsvorgang bei der Fettbestimmung war wie folgt:

- a) Der Leberzylinder wurde bei geöffnetem Plastikgefäß 24 St. lang bei Zimmertemperatur an der Luft getrocknet.
- b) Das vollständig getrocknete Material wurde neuerlich gewogen und dann das Lufttrockengewicht bei Zimmertemperatur (Sommer) bestimmt.
- c) Die trockenen Leberzylinder wurden in Reagenzgläser gegeben und mit 1,4 ml Chloroform und 0,7 ml Methanol gelöst (14). Danach wurden die Reagenzgläser 5 min ins Wasserbad von 50°C gestellt. Anschließend wurde der Extrakt in Friten abgegossen und unter 10minütigem Zentrifugieren bei 4000 Drehungen mit der Laborzentrifuge abgesiebt.
- d) Der Leberzylinder wurde wieder ins alte Reagenzglas gegeben und mit 1,05 ml Chloroform und 1,05 ml Methanol extrahiert; anschließend wurde wie in c) verfahren.

- e) Der Leberzylinder wurde zum 3. Mal in das alte Röhrchen gebracht und extrahiert mit 0,7 ml Chloroform und 1,4 ml Methanol. Der Vorgang wurde wiederholt wie in c).
- f) Die Chloroform-Methanol-Extraktionslösung von den Vorgängen c), d) und e) wurde in ein Schliff-Reagenzglas gegeben, und die Gesamtmenge unter Stickstoffstrom im Exsikkator bei einer Temperatur von 60°C vollständig verdampft. Das Fett setzte sich ab.
- g) Zur Erfassung der Fettmenge wurden besondere Schälchen aus Alufolie angefertigt. Diese hatten einen Durchmesser von 1,5 cm und einen Rand von etwa 1 cm Höhe. Sie wurden vorher 24 Stunden im Vakuum mit P_2O_5 getrocknet, mit Pinzette abgehoben und auf der Mikrowaage gewogen. Das Fett, das sich in den geschliffenen Reagenzgläsern am Boden und an der Wand befand, wurde 4x mit 0,2 ml Chloroform gelöst und mit Hilfe der Pasteur-Pipette in diese vorbereiteten Schälchen gegeben. Anschließend wurden sie einen Tag lang in der Vakuum-Glasglocke mit Phosphorpentoxyd (P_2O_5) getrocknet.
- h) Danach wurden die Schälchen mit dem Fett gewogen. Durch Subtraktion des Gewichtes der Leerschalen von dem Gesamtgewicht konnte das Gewicht des Fettes ermittelt werden. Das Fettgewicht wurde in % des feuchten und trockenen Zylindergewichtes errechnet. Mit dem angegebenen Extraktionsverfahren können zwischen 95 und 100 % des vorhandenen Fettes im Leberzylinder extrahiert werden (31, 32).

Die Exaktheit der Extraktionsmethode wurde erst durch mehrmalige Bestimmungen des Fettes in Leichenlebern erprobt.

Es gab folgende Ergebnisse:

Verschiedene Proben von verschiedenen Stellen einer Leber mit mäßiger Verfettung

X₁ X₃
X₂

n = 12 (Zahl der Leberproben pro Stelle)

Leber	Feuchtgewicht	Trockengewicht	Fettgehalt/ Feuchtgewicht	Fettgehalt/ Trockengewicht
x 1	11,4 ± 2,68 mg	2,8 ± 0,92 mg	6,5 ± 2,1 %	27,0 ± 6,1 %
x 2	12,5 ± 3,3 mg	2,99 ± 0,75 mg	6,34 ± 2,01 %	26,39 ± 6,6 %
x 3	11,6 ± 2,3 mg	2,7 ± 0,78 mg	6,55 ± 2,03 %	28,3 ± 10,3 %

Fettgehalt/Feuchtgewicht

Fettgehalt/Trockengewicht

Korrelation

Korrelation

Zwischen Leber 1 u. 2 r = 0,73

zwischen Leber 1 u. 2 r = 0,57

Zwischen Leber 1 u. 3 r = 0,70

zwischen Leber 1 u. 3 r = 0,76

Verschiedene Proben von verschiedenen Stellen des rechten und linken Lappens einer Leber mit starker Verfettung

X₁ X₃
X₂

n = 8 (Zahl der Leberproben pro Stelle)

Leber	Feuchtgewicht	Trockengewicht	Fettgehalt/ Feuchtgewicht	Fettgehalt/ Trockengewicht
x 1	12,3 ± 3,8 mg	4,18 ± 1,71 mg	21,08 ± 16,29 %	60,17 ± 22,43 %
x 2	12,0 ± 3,6 mg	3,88 ± 1,55 mg	17,53 ± 15,07 %	50,67 ± 26,7 %
x 3	13,7 ± 2,5 mg	4,45 ± 1,09 mg	19,65 ± 16,03 %	54,7 ± 28,54 %

Fettgehalt/Feuchtgewicht

Fettgehalt/Trockengewicht

Korrelation

Korrelation

Zwischen Leber 1 u. 2 r = 0,91

zwischen Leber 1 u. 2 r = 0,47

Zwischen Leber 1 u. 3 r = 0,94

zwischen Leber 1 u. 3 r = 0,64

Verschiedene Proben von einer Stelle (hier 7 - 14 Bestimmungen in benachbarter Region von 3 Leichenlebern)

Leber	Zahl (n)	Fettgehalt/Trockengew.	Variationskoeffizient
1	8	20,6 ± 3,2 %	15,5 %
2	7	18,2 ± 4,0 %	21,9 %
3	14	23,5 ± 4,7 %	20,0 %

Die Mittelwertberechnung mit der Standardabweichung für die einzelnen Parameter, sowie den Korrelationskoeffizienten zwischen verschiedenen Parametern erfolgte im Institut für Medizinisch-Biologische Statistik und Dokumentation, Marburg.

Herrn Dr. G. Himmelmann danke ich für die statistischen Berechnungen.

Der quantitative Fettgehalt wurde in 4 verschiedene Klassen nach ihrem Ausmaß angegeben:

Klasse A	=	Fettgehalt 10 - 20 %	(n = 24)
" B	=	" 20 - 30 %	(n = 19)
" C	=	" 30 - 40 %	(n = 13)
" D	=	" mehr als 40 %	(n = 5)

III) Ergebnisse

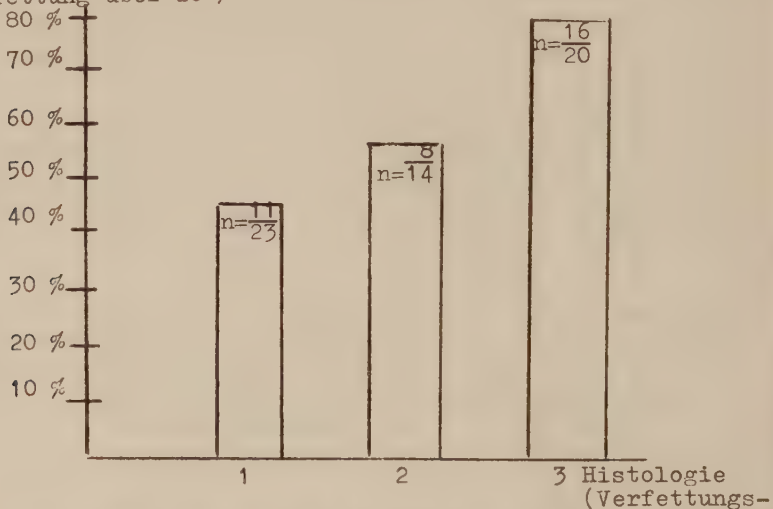
1) Fettgehalt und histologisch-kategoriale Fettbestimmung

Für die histologisch-kategoriale Einschätzung der Leberverfettung wurde die Beurteilung am Paraffinschnittpräparat vorgenommen. Beim Vergleich vom histologisch geschätzten Verfettungsgrad mit dem quantitativ ermittelten Gesamtlipid ergab sich eine Korrelation von 0,33 ($p < 0,05$) bezogen auf das Trockengewicht und von 0,42 ($p < 0,001$) bezogen auf das Feuchtgewicht. Diese deutliche Korrelation stimmt mit den Ergebnissen von Kremer (34) und Kössling (31) überein.

Mittelwert der Gesamtzahl $1,81 \pm 0,57$

(Verfettungsgrad histologisch beurteilt)

Patientenzahl mit
Verfettung über 20 %



Bei Grad I hatten 46,8 %, bei Grad II 57,1 % und grad) bei Grad III 80,0 % der Probanden eine Verfettung über 20 % des Trockengewichtes. Bei 4 Probanden war histologisch keine Verfettung sichtbar.

Der kategorial abgeschätzte Verfettungsgrad korreliert unter den biochemischen Parametern am besten mit Triglyzeridspiegel im Serum ($r = 0,35$), viel schlechter mit GOT ($r = 0,18$) und GPT ($r = 0,19$).

Die Korrelationen des kategorial-mikroskopisch geschätzten Verfettungsgrades mit anderen Parametern sind wie folgt:

Mit quantitativ bestimmtem Fettgehalt	
(% Feuchtgewicht)	$r = 0,42 \quad p < 0,001$
mit quantitativ bestimmtem Fettgehalt	
(% Trockengewicht)	$r = 0,33 \quad p < 0,05$
mit Übergewicht	$r = 0,21 \quad p > 0,05$
" GOT	$r = 0,18 \quad p > 0,05$
" GPT	$r = 0,19 \quad p > 0,05$
" GT	$r = 0,11 \quad "$
" AP	$r = 0,11 \quad "$
" BSP	$r = 0,12 \quad "$
" Triglyzeridspiegel	$r = 0,34 \quad p < 0,01$
" Cholesterin	$r = 0,08$
" K-Wert	$r = - 0,18$

Siehe Diagramm a) am Ende der Arbeit

2) Fettgehalt und Übergewichtigkeit

Das Übergewicht wurde prozentual errechnet bezogen auf das Durchschnittsgewicht.

Mittelwert der Gesamtzahl = $22,20 \pm 25,80 \%$

Patientenzahl	Verfettung in % <u>des Trockengewichtes</u>	Mittelwert mit <u>Standardabweichung</u>
23	10 - 20 %	$20,4 \pm 24,7$
18	20 - 30 %	$31,9 \pm 31,6$
12	30 - 40 %	$13,3 \pm 10,8$
5	mehr als 40 %	$29,6 \pm 29,8$

Korrelationskoeffizient = $0,06$ (Trockengewicht)

" = $0,13$ (Feuchtgewicht)

33 % der Probanden zeigten ein Übergewicht von mehr als 20 %, 31 % waren fast normgewichtig ($< 10 \%$ übergewichtig).

3) Fettgehalt und Alter

Mittelwert der Gesamtzahl = $55,85 \pm 16,37$ (Jahre)

Patientenzahl	Verfettung in % des Trockengewichtes	m	f	Mittelwert mit Standardabweich.
24	10 - 20 %	12	12	$56,6 \pm 16,4$
19	20 - 30 %	11	8	$49,7 \pm 18,2$
13	30 - 40 %	7	6	$60,4 \pm 14,3$
5	mehr als 40 %	0	5	$63,2 \pm 6,5$

Korrelationskoeffizient = 0,12

4) Fettgehalt und GOT

Mittelwert der Gesamtzahl = $12,18 \pm 7,04$ (mU/ml)

Patientenzahl	Verfettung in % des Trockengewichtes	Mittelwert mit Standardabweichung
24	10 - 20 %	$10,0 \pm 5,5$
19	20 - 30 %	$12,12 \pm 7,2$
13	30 - 40 %	$12,9 \pm 8,1$
5	mehr als 40 %	$19,5 \pm 5,6$

Korrelationskoeffizient = 0,37 ($p < 0,01$)

27,8 % der Patienten zeigten pathologische Werte

Siehe Diagramm b) am Ende der Arbeit

5) Fettgehalt und GPT

Mittelwert der Gesamtzahl = $12,13 \pm 6,92$ (mU/ml)

Patientenzahl	Verfettung in % des Trockengewichtes	Mittelwert mit Standardabweichung
24	10 - 20 %	$9,6 \pm 5,7$
19	20 - 30 %	$13,2 \pm 5,2$
13	30 - 40 %	$12,7 \pm 8,5$
5	mehr als 40 %	$18,2 \pm 9,6$

Korrelationskoeffizient = 0,24 ($p > 0,05$)

29,5 % der Patienten zeigten pathologische Werte

Siehe Diagramm c) am Ende der Arbeit

6) Fettgehalt und δ GT

Mittelwert der Gesamtzahl = $29,12 \pm 24,11$ (mU/ml)

<u>Patientenzahl</u>	<u>Verfettung in % des Trockengewichtes</u>	<u>Mittelwert mit Standardabweichung</u>
22	10 - 20 %	$25,6 \pm 17,8$
19	20 - 30 %	$32,4 \pm 18,6$
13	30 - 40 %	$33,7 \pm 25,6$
5	mehr als 40 %	$31,5 \pm 27,7$

Korrelationskoeffizient = 0,12

38,3 % der Patienten zeigten pathologische Werte.

Siehe Diagramm d) am Ende der Arbeit

7) Fettgehalt und Cholesterin

Mittelwert der Gesamtzahl = $243,70 \pm 65,29$ (mg%)

<u>Patientenzahl</u>	<u>Verfettung in % des Trockengewichtes</u>	<u>Mittelwert mit Standardabweichung</u>
23	10 - 20 %	$237,5 \pm 47,2$
19	20 - 30 %	$244,1 \pm 51,6$
13	30 - 40 %	$280,4 \pm 77,4$
5	mehr als 40 %	$226,4 \pm 43,1$

Korrelationskoeffizient = 0,08

Bei 40 % der Leberzellverfettungspatienten war der Cholesterinspiegel pathologisch erhöht.

Siehe Diagramm e) am Ende der Arbeit

8) Fettgehalt und Triglyzeride

Mittelwert der Gesamtzahl = $190,42 \pm 106,67$ mg%

<u>Patientenzahl</u>	<u>Verfettung in % des Trockengewichtes</u>	<u>Mittelwert mit Standardabweichung</u>
22	10 - 20 %	$169,3 \pm 74,1$
18	20 - 30 %	$210,1 \pm 80,9$
13	30 - 40 %	$221,8 \pm 126,0$
5	mehr als 40 %	$246,2 \pm 157,0$

Korrelationskoeffizient = 0,21 ($p > 0,05$)

53,4 % der Probanden zeigten pathologische Triglyzeride-Werte.

Siehe Diagramm f) am Ende der Arbeit

9) Fettgehalt und Bilirubin

Mittelwert der Gesamtzahl = $0,67 \pm 0,25$ (mg %))

Patientenzahl	Verfettung in % <u>des Trockengewichtes</u>	Mittelwert mit <u>Standardabweichung</u>
24	10 - 20 %	$0,62 \pm 0,21$
19	20 - 30 %	$0,72 \pm 0,32$
13	30 - 40 %	$0,72 \pm 0,24$
5	mehr als 40 %	$0,59 \pm 0,17$

Korrelationskoeffizient = - 0,04

Bei 13,1 % der Probanden waren die Bilirubinwerte pathologisch.

10) Fettgehalt und alkalische Phosphatase

Mittelwert der Gesamtzahl = $30,98 \pm 10,65$ (mU/ml)

Patientenzahl	Verfettung in % <u>des Trockengewichtes</u>	Mittelwert mit <u>Standardabweichung</u>
24	10 - 20 %	$29,3 \pm 10,5$
19	20 - 30 %	$32,8 \pm 10,8$
13	30 - 40 %	$31,7 \pm 11,5$
5	mehr als 40 %	$34,3 \pm 7,7$

Korrelationskoeffizient = 0,12

4,9 % der Patienten zeigten pathologische alkalische Phosphatase.

11) Fettgehalt und Serumeisen

Mittelwert der Gesamtzahl = $101,24 \pm 52,84$ %

Patientenzahl	Verfettung in % <u>des Trockengewichtes</u>	Mittelwert mit <u>Standardabweichung</u>
23	10 - 20 %	$119,5 \pm 61,4$
18	20 - 30 %	$105,9 \pm 34,0$
11	30 - 40 %	$89,9 \pm 34,7$
5	mehr als 40 %	$109,6 \pm 21,8$

Korrelationskoeffizient = 0,12

14 % der Probanden zeigten pathologisch erhöhte Eisenwerte.

12) Fettgehalt und Gammaglobuline

Mittelwert der Gesamtzahl = $19,63 \pm 5,31$ (rel. %)

Patientenzahl	Verfettung in % <u>des Trockengewichtes</u>	Mittelwert mit <u>Standardabweichung</u>
24	10 - 20 %	$19,2 \pm 3,3$
19	20 - 30 %	$20,3 \pm 4,6$
11	30 - 40 %	$21,8 \pm 3,4$
5	mehr als 40 %	$21,6 \pm 3,8$

Korrelationskoeffizient = 0,20

40,6 % der Probanden waren mit pathologischen Gammaglobulinwerten.

13) Fettgehalt und Gesamteiweiß (g/o)

Mittelwert der Gesamtzahl = $6,82 \pm 1,38$

Patientenzahl	Verfettung in % <u>des Trockengewichtes</u>	Mittelwert mit <u>Standardabweichung</u>
23	10 - 20 %	$7,13 \pm 0,41$
19	20 - 30 %	$7,03 \pm 0,75$
12	30 - 40 %	$7,11 \pm 0,6$
5	mehr als 40 %	$6,89 \pm 0,1$

Korrelationskoeffizient = -0,006

5 % der Probanden zeigten niedrigere,

6,4 % zeigten erhöhte Gesamteiweißwerte.

14) Fettgehalt und Glukosebelastungstest nach Conard

Bei 29 Probanden, die keinen manifesten Diabetes mellitus hatten, wurde der intravenöse Glukosebelastungstest nach Conard durchgeführt. Pro kg KG wurde 0,33 g Glukose injiziert und der Blutzucker nach 15, 30, 45 und 60 min. abgenommen und daraus die Assimilationskoeffizienzen errechnet. 1,2 bis 2,2 gilt als normal.

Mittelwert der Gesamtzahl = $1,02 \pm 1,44$ (K-Wert)

Patientenzahl	Verfettung in % <u>des Trockengewichtes</u>	Mittelwert mit <u>Standardabweichung</u>
12	10 - 20 %	$1,4 \pm 0,37$
7	20 - 30 %	$2,73 \pm 0,83$
7	30 - 40 %	$2,09 \pm 1,1$
3	mehr als 40 %	$1,33 \pm 0,45$

Korrelationskoeffizient = - 0,02

Bei 7 Patienten = 24,1 %, etwa 1/4 der Probanden, war der K-Wert pathologisch < als 1,2.

In unserem Krankengut waren 22 von 61 Patienten Diabetiker = 36 %.

15) Fettgehalt und Bromthaleintest

Methode Patienten-		Verfettung in %	Mittelwert mit
	<u>zahl</u>	<u>des Trockengewichtes</u>	<u>Standardabweichung</u>
%	9	10 - 20 %	$8,2 \pm 5,0$ %
nach	5	20 - 30 %	$15,9 \pm 7,6$ %
45 min	6	30 - 40 %	$13,5 \pm 6,6$ %
	4	mehr als 40 %	$10,6 \pm 3,2$ %
mg %	7	10 - 20 %	$0,75 \pm 0,27$ mg %
nach	2	20 - 30 %	$0,46 \pm 0,36$ mg %
45 min	1	30 - 40 %	$1,6 \pm 0,0$ mg %
	0	mehr als 40 %	0
mg %	6	10 - 20 %	$0,9 \pm 1,6$ mg %
nach	8	20 - 30 %	$0,63 \pm 0,43$ mg %
60 min	5	30 - 40 %	$1,36 \pm 2,02$ mg %
	1	mehr als 40 %	$1,26 \pm 0$ mg %

<u>Patientenzahl</u>	<u>Bromthalein-Methode</u>	<u>Korrelation</u>
24	% nach 45 min	0,20
10	mg% nach 45 min	- 0,40
20	mg% nach 60 min	- 0,10

Fettgehalt und Bromthaleintest

umgerechnet nach dem Diagramm von Hennecke (20)
in den 60 min Wert in mg%

Mittelwert der Gesamtzahl = $0,78 \pm 0,85$

Patientenzahl		Verfettung in %	Mittelwert mit
		<u>des Trockengewichtes</u>	<u>Standardabweichung</u>
22		10 - 20 %	$0,71 \pm 0,89$
15		20 - 30 %	$0,81 \pm 0,61$
12		30 - 40 %	$1,26 \pm 1,29$
5		mehr als 40 %	$0,96 \pm 0,31$

Korrelationskoeffizient = 0,208 ($p > 0,1$)

79,6 % der Patienten zeigten einen pathologischen BSP-Wert.
Siehe Diagramm g) am Ende der Arbeit

16) Fettgehalt und Leberszintigraphie

Die Lebergröße wurde szintigraphisch nach Injektion von 0,05 mCi ^{99m}Tc -Schwefelkolloid pro kg Körpergewicht und mit Messung des größten cranio-caudalen Durchmessers des rechten und des linken Lappens festgestellt. Der größte cranio-caudale Durchmesser des rechten Lappens beträgt normal 18 cm, der des linken 10 cm.

Re. Lappen - Mittelwert der Gesamtzahl = $15,01 \pm 6,77$

Li. Lappen - Mittelwert der Gesamtzahl = $7,91 \pm 4,14$

Patientenzahl	Verfettung in % des Trockengewichtes	Mittelwert mit Standardabweichung	
		re.Lappen	li.Lappen
19	10 - 20 %	$18,8 \pm 2,9$	$9,9 \pm 2,6$
17	20 - 30 %	$16,3 \pm 1,7$	$8,6 \pm 1,3$
11	30 - 40 %	$16,5 \pm 2,7$	$8,7 \pm 2,2$
5	mehr als 40 %	$19,6 \pm 1,0$	$11,9 \pm 2,5$

Korrelationskoeffizient - re. Lappen = - 0,12

" - li. Lappen = 0,21 (p > 0,05)

Die Resultate der Beziehung von Fettgehalt zu den verschiedenen Parametern sind folgendermaßen tabellarisch zusammengefaßt:

Verte- fet- tungs- klasse	Al- ter	Histo- logie	Über- ge- wicht %	LG RL cm	LG LL cm	Bsp mg%	K-Wert	GOT ml/ml	GPT ml/ml	γGT ml/ml	alk. Phos- phatase mg%	Cho- leste- rin mg%	Tri- gly- ceri- de mg%	Se- rum- eisen %	Bili- ru- bin mg%	γGlo- bu- line rel. %	GE
A 10-20 % n = 24	56,6 [±] 16,4	1,5 [±] 0,8	20,4 [±] 24,7	18,8 [±] 2,9	9,9 [±] 2,6	0,7 [±] 0,9	1,4 [±] 0,3	10,0 [±] 5,5	9,6 [±] 5,7	25,6 [±] 17,8	29,3 [±] 10,5	237 [±] 47	169 [±] 74	119 [±] 61	0,62 [±] 0,21	19,2 [±] 3,3	7,1 [±] 0,4
B 20-30 % n = 19	49,7 [±] 18,2	1,7 [±] 1,2	31,9 [±] 31,6	16,3 [±] 1,7	8,6 [±] 1,3	0,8 [±] 0,6	2,7 [±] 0,8	12,2 [±] 7,2	13,2 [±] 5,2	32,4 [±] 28,6	32,8 [±] 10,8	244 [±] 51	210 [±] 80	105 [±] 34	0,72 [±] 0,32	20,3 [±] 4,6	7,0 [±] 0,7
C 30-40 % n = 13	60,4 [±] 14,3	2,0 [±] 0,7	15,3 [±] 10,8	16,5 [±] 2,7	8,7 [±] 2,2	1,2 [±] 1,2	2,1 [±] 1	12,9 [±] 8,1	12,7 [±] 8,5	33,7 [±] 25,6	31,7 [±] 11,5	280 [±] 77	221 [±] 126	89 [±] 34	0,72 [±] 0,24	21,8 [±] 3,4	7,1 [±] 0,6
D 40 % n = 5	63,2 [±] 6,5	2,8 [±] 0,7	29,6 [±] 29,8	19,6 [±] 1,0	11,9 [±] 2,5	0,9 [±] 0,3	1,3 [±] 0,4	19,5 [±] 5,6	16,2 [±] 9,6	31,5 [±] 27,7	34,3 [±] 7,7	226 [±] 43	246 [±] 167	109 [±] 21	0,59 [±] 0,17	21,6 [±] 3,8	6,8 [±] 0,1
Korrel. (r)	0,12	0,33	0,06	0,13	0,21	0,20	0,02	0,37	0,24	0,12	0,12	0,08	0,21	-0,12	0,04	0,20	0,006

Vergleich der quantitativ festge-

stellten Leberverfettung nach ihrem

Ausmaß in 4 Klassen aufgeteilt mit

den Mittelwerten der verschiedenen

Parameter

Erklärungen

LG = Lebergröße

RL = Rechter Leberlappen

LL = Linker Leberlappen

GE = Gesamteiwert

K-Wert = intravenöser Glukose-

belastungstest nach Conard

IV) Diskussion

Diese Studie wurde durchgeführt um festzustellen, ob blutchemische, histologische und szintigraphische Untersuchungen für die Diagnostik der nicht alkoholinduzierten Lebersteatose geeignet sind und welche Parameter die beste Empfindlichkeit zeigen. Wir haben speziell die Patienten mit Alkoholschädigung ausgeklammert, da der Alkohol außer der Leberzellverfettung eine Lebernekrose hervorruft, die dann zusätzlich zu deutlicher Leberzellschädigung mit Erhöhung der Transaminasen und pathologischer Leberfunktion führt.

Das Patientengut wurde ausgewählt unter Probanden mit bekannter Leberzellverfettung oder bei verdächtigen klinischen oder laborchemischen Befunden, die auf Leberverfettung hinwiesen, ohne daß sich Alkoholabusus in der Anamnese fand. Die Zuverlässigkeit der Patientenangaben wurde durch die histologischen Untersuchungen bestätigt, wobei keine Nekrosen oder Mallorybodies in den Biopsiepräparaten nachweisbar waren. Außerdem fand sich in unserer Studie eine Erhöhung der Bilirubin-, (13,1 %), alkalische Phosphatase- (4,9 %) und Serumeisenwerte (14 %) nur in geringem Maße, was gegen eine alkoholisch-toxische Leberschädigung spricht. Dies stimmt mit Angaben der Literatur überein (6, 16, 46, 62). Der Durchschnittswert für γ GT betrug 29,12 mU/ml, was fast im Normbereich lag, und für δ Globuline 19,6^{rel. %} (normal); diese beiden Mittelwerte sprechen wenig für eine alkoholbedingte Leberzellverfettung.

Auf eine Fremdanamnese bezüglich der Alkoholgewohnheiten der Probanden wurde verzichtet, da uns die Angaben zuverlässig erschienen.

Die Leberpunktionen erfolgten in den ersten 4 - 5 Tagen nach der stationären Aufnahme, wobei die Möglichkeit gering war, daß sich mögliche histologisch alkoholische Veränderungen nach eventueller Abstinenz zurückbilden konnten. Trotzdem kann Alkoholfettleber bei einzelnen Probanden mit erhöhter γ GT nicht hundertprozentig ausgeschlossen werden.

Von 84 Probanden konnten nur 61 Fälle mit reiner Leberzellverfettung, 31 Frauen und 30 Männer zwischen 20 und 87 Jahren, ausgewählt werden, die für die Studie die endgültigen Resultate lieferten. Die übrigen 23 Probanden wurden wegen histologischer Befunde eines möglichen Leberschadens alkoholischer oder entzündlicher Genese sowie wegen fehlender Verfettung im Biopsiematerial nicht berücksichtigt. Dieses Verfahren hat die Möglichkeit wesentlich verringert, daß in der Studie Probanden aufgenommen wurden, die eine alkoholische oder toxische Leberverfettung hatten.

Bei 4 Patienten = 6,5 % mit histologisch negativer Leberverfettung wurde quantitativ eine Verfettung über 10 % des Trockengewichtes festgestellt. Wahrscheinlich war die Verfettung bei diesen so feintropfig, daß sie mikroskopisch nicht erfaßt werden konnte.

In dem Kollektiv waren 22 Probanden (36 %) mit manifestem Diabetes mellitus. 20 Patienten = 32,7 % zeigten alimentäre Adipositas mit mindestens 20 % Übergewicht nach der Tabelle Geigy.

Untersuchungen über die Beziehung zwischen dem qualitativ ermittelten Fettgehalt im Leberpunktat mit den erwähnten Parametern (blutchemisch, szintigraphisch festgestellte Lebergröße und kategoriale histologische Verfettung) sind nicht bekannt. Dagegen sind in der Literatur Studien über die Beziehungen zwischen der histologisch festgestellten Fettleber (auch alkoholische) und Laborparametern bekannt mit Angabe der Häufigkeit pathologischer Veränderungen einzelner klinisch chemischer Meßgrößen bei Leberverfettung.

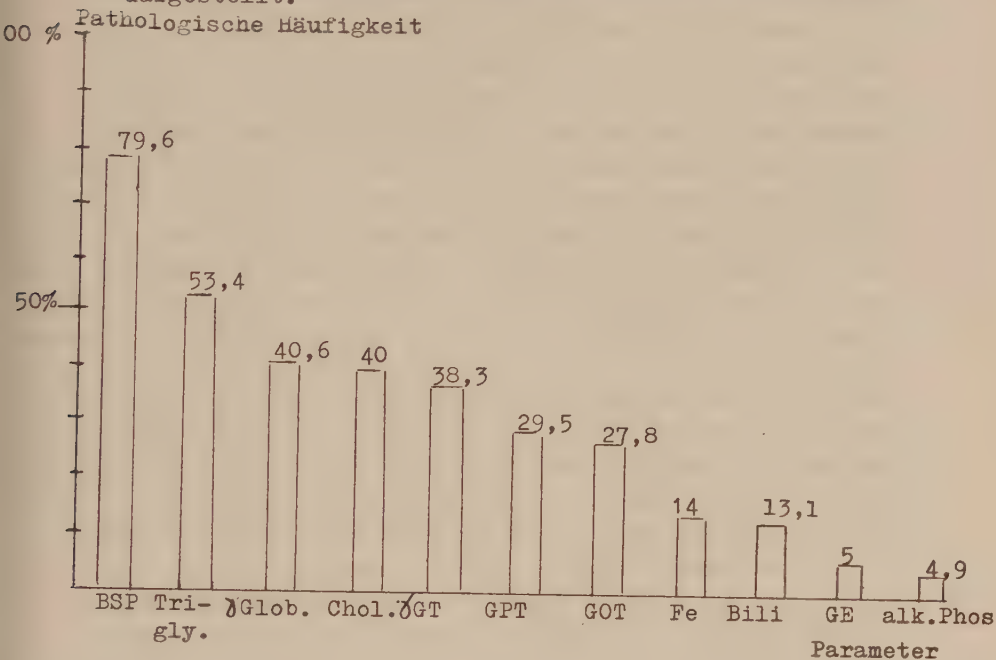
Die Ergebnisse anderer Autoren, die auch alkoholische Leberverfettung berücksichtigen, sind in der folgenden Tabelle zusammen mit unseren Resultaten aufgeführt.

Autor	BSP	GPT	GOT	γGT	Chol.	Trigl.	Bili.alk.	Fe	γGlob.	GE	
								Phos.		mangt	
Eigene											
Befunde	79,6	29,6	27,8	38,3	40	53,4	13,1	4,9	14	40,6	5
Böhle	57,1	22,1	21,8	-	-	-	7,2	1,0	11,2	22,1	-
Böttner	33	27,8	23,5	-	-	-	-	-	-	74,5	-
Gross	66	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-
Heinicke	40	-	22	-	-	-	8	11	-	22	33
Hoyumpa	75,9	-	-	-	27	-	39	47,9	-	-	-
Kaffarnik	64	26	20	-	-	-	14,1	-	-	-	-
Leevy	54	63	63	-	54	-	32	28	-	67	-
Rösch	78	54	60	-	53	-	40	-	-	46	-
Rommel	66,7	42,8	28,6	-	-	-	-	-	-	42,8	-
Thaler	70	-	-	-	-	-	40	-	-	-	-
Wewalka	80	60	60	-	-	-	-	-	-	-	-

- = Keine Angaben in der Literatur

Alle Resultate in %

Die pathologische Häufigkeit in % von den einzelnen Laborparametern in unserer Studie ist auf dem nächsten Diagramm dargestellt.



Der histologische Grad der Verfettung wurde am Paraffinschnitt bestimmt und in 3 Grade eingeteilt:

Leichte (I), mäßige (II) und ausgeprägte (III) Verfettung.

Bei Grad I waren 46,8 %, bei Grad II 57,1 % und bei Grad III 80,0 % aller Probanden mit einer quantitativen Verfettung über 20 %. Diese signifikante Korrelation $r = 0,33$

($p < 0,05$) zwischen quantitativer Verfettung und histologischer Fettbestimmung stimmt mit den Ergebnissen von Kremer und Kössling (33) überein (s. Abb. 1, S. 18)

Nur bei einer Verfettung über 40 % ist mit einer szintigraphisch nachweisbaren Lebervergrößerung zu rechnen. Thaler (56) fand bei 85 % der Fettleberkranken eine Lebervergrößerung. Auch in den Arbeiten von Böhle (6), Kalk (29), Irsigler (24) und Wewalka (61) war die Lebervergrößerung ein führendes Symptom. Die palpatorisch-perkutorische Bestimmung der Lebervergrößerung scheint nicht zuverlässig genug und sicher von der subjektiven Beurteilung des Untersuchers abhängig zu sein. Nach Jaroß (26) liegt bei weniger ausgeprägter Verfettung die Volumenzunahme der Leber unter 10 % und ist klinisch kaum feststellbar. Das stimmt mit unserem szintigraphischen Ergebnis überein.

Bei 29 Probanden, die keinen manifesten Diabetes mellitus hatten, wurde zur Erfassung einer diabetischen Stoffwechsellaage ein intravenöser Glukosebelastungstest nach Conard (10) durchgeführt und der Assimilationskoeffizient ermittelt. Bei 24,5 % der Probanden wurde ein pathologischer K-Wert unter 1,2 nachgewiesen. Böhle (6) fand ebenfalls bei 24 % der Patienten mit nicht-diabetischer Fettleber einen pathologischen K-Wert unter 1,0. Groß und Mühler (16) stellten bei einem Fünftel der Patienten mit Leberzellverfettung einen latenten Diabetes mellitus fest. In unserer Studie war keiner der Prädiabetiker übergewichtig. Hoyumpa (21) und Böhle (5) differenzierten in ihren Untersuchungen zwischen alkoholischer und nicht-alkoholischer Leberzellverfettung.

In dem folgenden Diagramm sind ihre Ergebnisse aufgeführt:

Parameter	<u>Hoyumpa</u>		<u>Böhle</u>	
	Alkohol.	nicht alkohol.	Alkohol.	nicht alkohol.
		Adipositas mit intestinalen	n = 176	n = 214
		<u>Bypassu.Diab.m.</u>		
BSP	75,9 %	50 - 75 %	78,2 %	57,1 %
alk.Phosph.	47,9 %	unter 5 %	4,4 %	1,0 %
Bilirubin	39,1 %	unter 5 %	20,2 %	7,2 %
SGOT	34,6 %	-	40,7 %	21,8 %
SGPT	9,5 %	-	47,6 %	22,1 %
Cholesterin	27,0 %	-	-	-
Albumin	25,6 %	unter 5 %	-	-
Gammaglob.				
über 20 rel%	22,9 %	-	38,5 %	22,1 %
Serumeisen				
über 1200%	-	-	20,5 %	11,2 %

Während der BSP-Test in 79,6 % der Fälle den am häufigsten pathologischen Befund bei Leberzellverfettung darstellt, wie bei vielen Autoren angegeben ist, korreliert seine Höhe kaum mit dem Grad des Leberfettgehaltes ($r = 0,20$) ($p > 0,05$). Bei Beurteilung der Korrelation der drei verschiedenen Methoden im einzelnen wird festgestellt, daß die Methode in rel. % nach 45 min die besten Resultate zeigt ($r = 0,20$) ($p > 0,05$).

Mit zunehmendem Leberverfettungsgrad kommt es ohne Berücksichtigung des Alters zu einem Anstieg der Mittelwerte für SGOT, Triglyzeride, Globuline und histologisch kategoriale Fettbestimmung.

Die Empfindlichkeit der gemessenen Parameter betrachtet nach der Korrelation zur quantitativen Fettbestimmung ist wie folgt: a) bezogen auf Trockengewicht

SGOT > histologischer Befund > SGPT > Triglyzeride > Lebergröße - Linker Lappen > Gammaglobulin > Lebergröße - Rechter Lappen > Gamma-GT > Alkalische Phosphatase > Alter

b) bezogen auf Feuchtgewicht

Histologischer Befund > SGOT > Gammaglobuline >
Lebergröße-Linker Lappen > SGPT > BSP > Triglyzeride >
Lebergröße-Rechter Lappen > Alter > Übergewichtigkeit

Die anderen Parameter zeigten einen Korrelationskoeffizienten unter 0,1.

Die oben genannten Parameter geben in den meisten Fällen den Verdacht auf Leberverfettung bzw. Lebererkrankung. Zur Sicherung der Diagnose kommt die bioptisch-histologische Untersuchung in Frage. Zur Konkretisierung des Ausmaßes der Verfettung kann die quantitative Fettbestimmung herangezogen werden.

SGOT (Korrelation = 0,37 - $p < 0,01$ - bezogen auf Trocken- und Feuchtgewicht) und die kategorial histologische Untersuchung (Korrelation = 0,33 - $p < 0,05$ - bezogen auf Trockengewicht; 0,42 - $p < 0,001$ - bezogen auf Feuchtgewicht) korrelieren signifikant mit dem Ausmaß der Leberzellverfettung und können als Indikatoren für die klinisch-chemischen Untersuchungen bei Verdacht auf das Vorliegen einer Fettleber am ehesten empfohlen werden.

Die Korrelation der übrigen Parameter mit dem quantitativ bestimmten Fettgehalt der Leber sind nicht befriedigend, da sie keine verlässliche Aussage über die Quantität der Gesamtlipide der Leber erlauben.

Die Methode zur quantitativen Fettbestimmung im Leberpunktat in Verbindung mit der histologischen erlaubt eine sichere Aussage über den Grad der Fetteinlagerung.

V) Zusammenfassung

Bei einem ausgewählten Patientenkollektiv von 84 Männern und Frauen wurde das Übergewicht und die Lebergröße (szintigraphisch) festgestellt, sowie Glukosebelastungstest nach Conard, Bromthaleintest, Elektrophorese und verschiedene blutchemische Parameter wie SGOT, SGPT, Gamma-GT, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Cholesterin, Triglyzeride und Serumeisen durchgeführt.

Die Wahl der Patienten erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

- Verdächtige laborchemische Untersuchungen wie erhöhte Transaminasen, pathologischer Bromthaleintest oder gestörter Fettstoffwechsel
- Übergewichtigkeit mit und ohne diabetische Stoffwechsellage
- Bereits bekannte Leberzellverfettung

Diese Patienten wurden durch Menghini-Nadeln blind oder durch laparoskopische Biopsie des rechten Lappens punktiert. Der gewonnene Leberzylinder wurde in zwei Teile geteilt. In einem Teil wurde die Leberverfettung histologisch durch die kategoriale Einschätzung im Paraffinschnitt (33) festgestellt und in 3 Grade eingeteilt: Leichte (I), mäßige (II) und ausgeprägte Verfettung (III). Bei Grad I waren 40,8 %, bei Grad II 57,1 % und bei Grad III sogar 80,0 % der Probanden mit einer Verfettung (quantitativ) über 20 %. In dem zweiten Teil des Zylinders wurde das Fett quantitativ durch Extrahieren mit einer Chloroform-Methanol-Lösung ermittelt.

Der quantitativ ermittelte Fettgehalt (angegeben in % des Feucht- und Trockengewichtes) wurde mit mehreren Parametern (Histologie, Alter, Übergewichtigkeit, szintigraphische Lebergröße, i.v. Glukosebelastungstest, BSP, SGOT, SGPT, Gamma-GT, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Gammaglobuline, Gesamteiweiß, Cholesterin,

Triglyzeride, Serumeisen) verglichen, indem die Korrelationskoeffizienten zwischen quantitativem Fettgehalt ~~und~~ und der jeweiligen Meßgröße errechnet wurden.

Außerdem wurde der quantitativ ermittelte Fettgehalt der Leberzylinder in 4 Gruppen eingeteilt und die Mittelwerte mit Standardabweichung der verschiedenen Parameter für jede Gruppe errechnet.

Für den Vergleich konnten 61 Gewebstanzen von 31 Frauen und 30 Männern ausgewertet werden. Die übrigen 23 Probanden wurden ausgeschlossen, weil sie auch alkoholische oder infektiös-entzündliche Leberschädigung hatten. Wir haben nur Patienten mit reiner Leberzellverfettung berücksichtigt.

Die Empfindlichkeit der gemessenen Parameter betrachtet nach der Korrelationskoeffizienz ist in der Reihenfolge wie folgt:

a) bezogen auf Trockengewicht

SGOT, histologischer Befund, SGPT, Triglyzeride, Lebergröße-Linker Lappen, Gammaglobuline, Lebergröße-Rechter Lappen, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Alter.

b) bezogen auf Feuchtgewicht

Histologischer Befund, SGOT, Gammaglobuline, Lebergröße-Linker Lappen, SGPT, BSP, Triglyzeride, Lebergröße-Rechter Lappen, Alter, Übergewichtigkeit.

Die anderen Parameter zeigten schlechte Korrelationskoeffizienten ($r = < 0,1$). SGOT und Histologie korrelierten mit dem quantitativen Fettgehalt in der Leber am besten und wiesen eine statistisch signifikante Korrelation auf ($p < 0,05$) Alter, Adipositas, latenter Diabetes mel. und die übrigen laborchemischen Parameter zeigten keine signifikante Korrelation. Nur bei ausgeprägter Leberzellverfettung (> 40 % Verfettung) ist mit einer szintigraphisch nachweisbaren Lebervergrößerung zu rechnen. Der BSP-Test stellt

den häufigsten pathologischen Befund bei Leberzellverfettung dar, trotzdem korreliert er mit dem Grad der Leberzellverfettung nicht signifikant ($r = 0,20$).

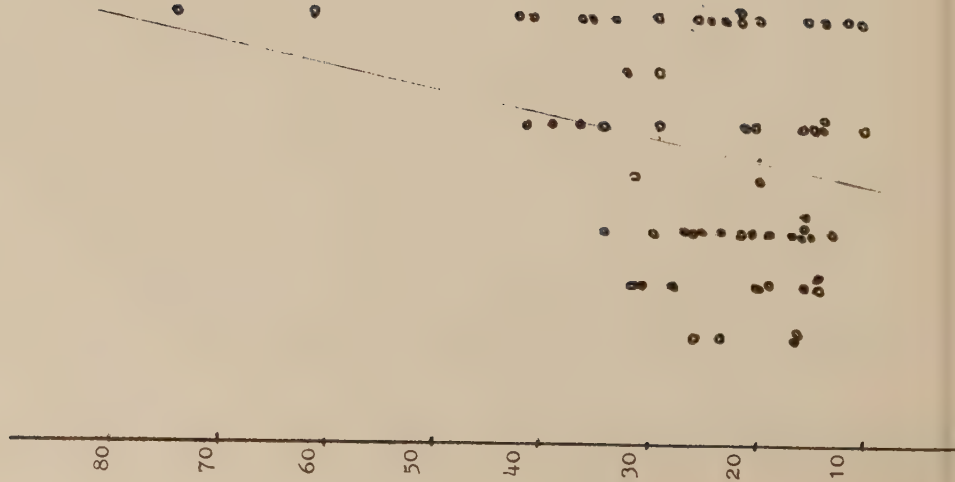
Die blutchemischen Leberbefunde geben den Verdacht auf Leberverfettung ohne die Diagnose zu sichern. Eine Leberzellverfettung kann mit Hilfe der histologisch kategorialen Untersuchung festgestellt werden und ihr Grad mittels der quantitativen Fettbestimmung im Biopsiematerial ermittelt werden.

Beide Methoden (histologische und quantitative) zusammen erlauben eine konkrete Aussage über den Grad der Leberzellverfettung (26).

a)

Vergleich zwischen der quantitativ bestimmten und der histologisch betrachteten Leberzellverfettung.

Abgesehen von zwei Einzelwerten in Gruppe 3 mit mehr als 60 % Fett im Trockengewicht, sind die Gruppen 2 und 3 (histologische Bestimmung) im Hinblick auf den prozentualen Fettgehalt nahezu identisch.

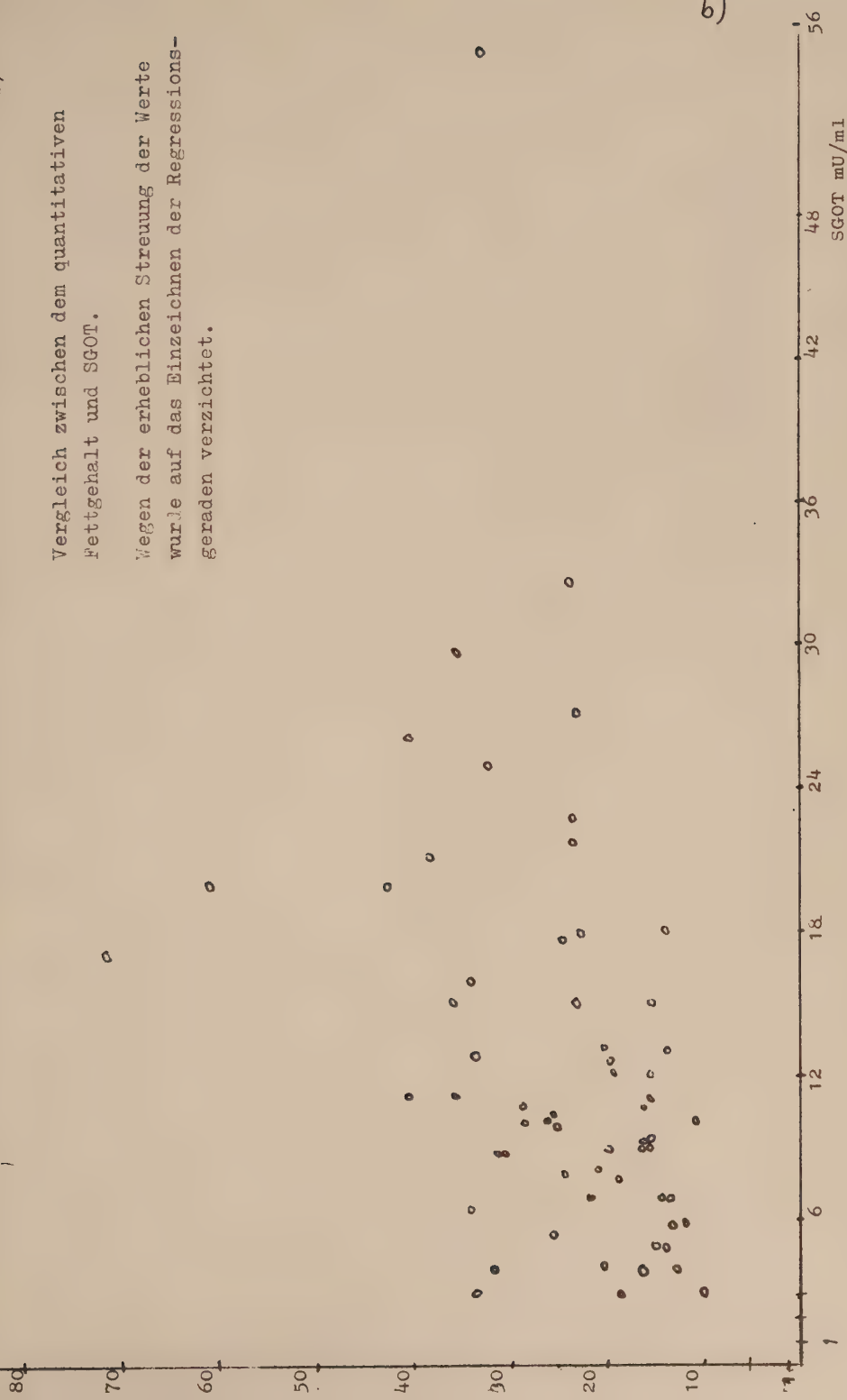


a)

b)

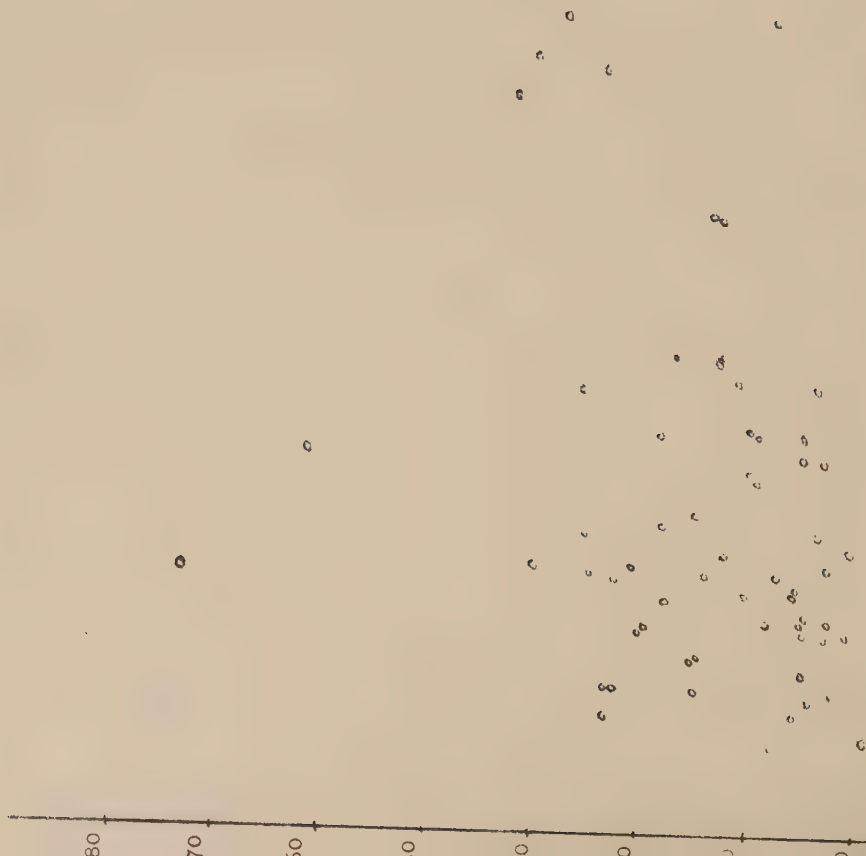
Vergleich zwischen dem quantitativen
Fettgehalt und SGOT.

Wegen der erheblichen Streuung der Werte
wurde auf das Einzeichnen der Regressions-
geraden verzichtet.



c)

Vergleich zwischen Fettgehalt in % des
Trockengewichtes und SGOT

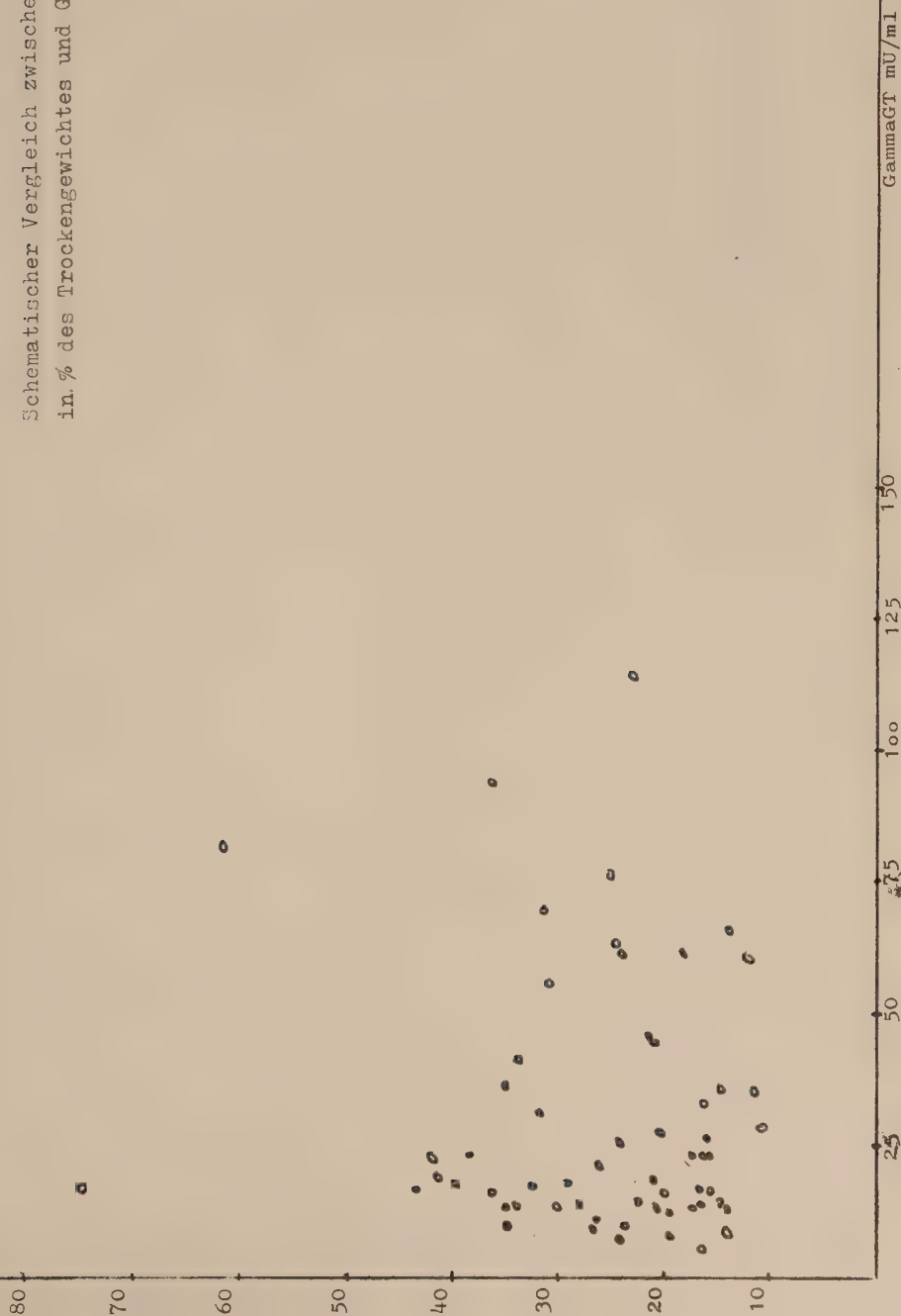


c)

d)

Schematischer Vergleich zwischen Fettgehalt
in % des Trockengewichtes und Gamma-GT

d)



Fettgehalt in %



Vergleich zwischen Fettgehalt in % des
Trockengewichtes und Cholesterin

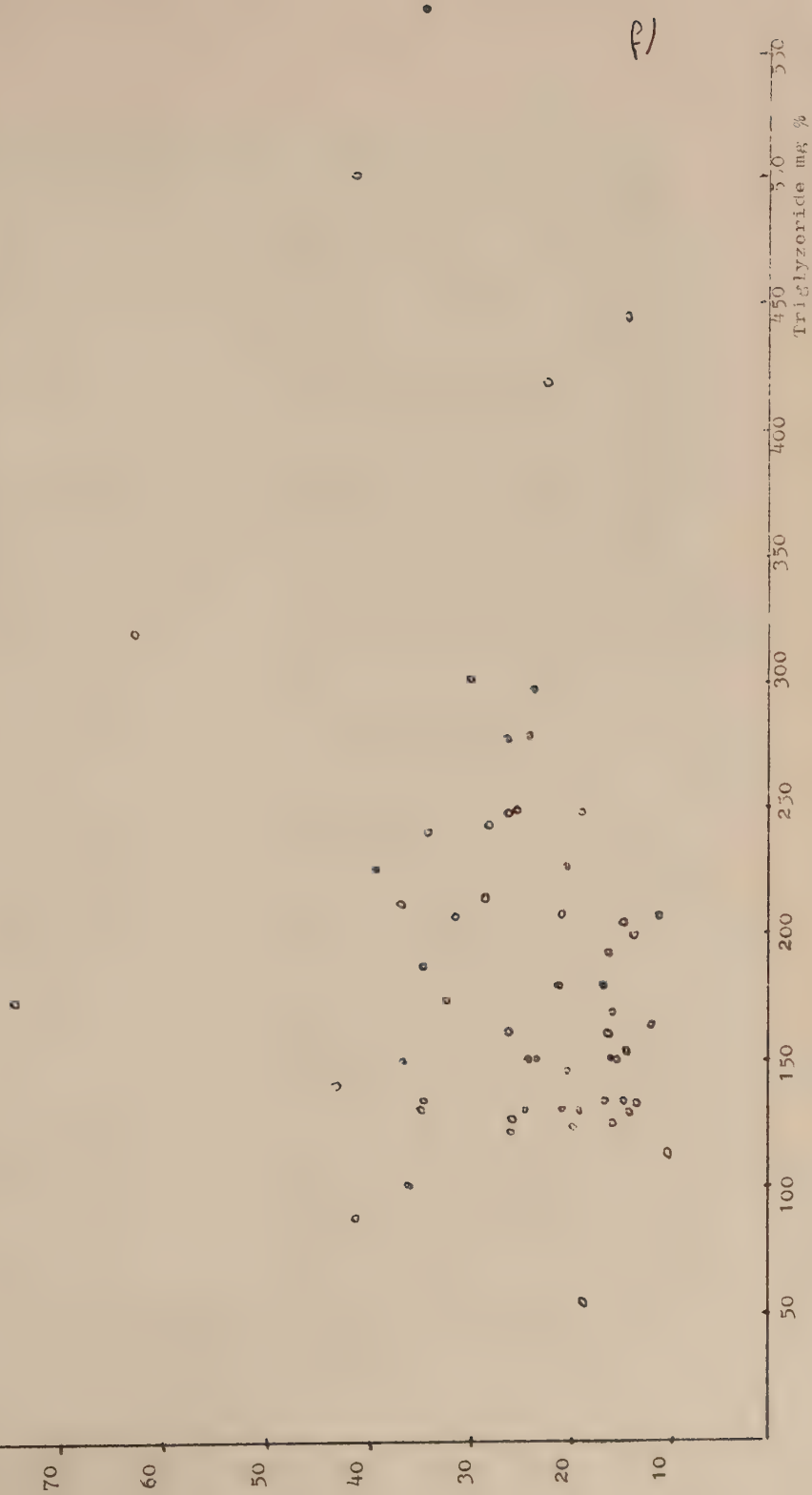
e)

e)



f)

Vergleich zwischen Fettgehalt in % des
Trockengewichtes und Triglyzeriden



Fettgehalt in %

Vergleich zwischen Fettgehalt in %
des Trockengewichtes und Bromthalein



VI) Literaturverzeichnis

- 1) Avenarius, H.J.: Alkoholfettleber und Sekundärschaden.
Mat.Med.Nordmark 19 Nr.5 (1967)
- 2) Baier H.,Knick B.: Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes.
Med. Welt 35/36:1813 (1964)
- 3) Berg C.: Fatty liver, pathogenesis and clinical significance.
Digestion 1:61-64 (1968)
- 4) Beringer A.,
Thaler H.: Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Fettleber.
Dtsch.med.Woschr.95:836 (1970)
- 5) Böhle E.: Alkohol und Fettleber,
Erb W., Siede W.: Internist, Berlin 9:247-255 (1968)
- 6) Böhle E.: Klinik und Diagnostik der Fettleber, VII. Ärztl.Seminar in Föhrenkamp,Okt. 1971,Ed.Harald Henning
- 7) Böttner, H.,
Reinecke H.W.: Leberzirrhose und Fettleberbefunde in unserem Krankengut
Med. Klinik 58:2143 (1963)
- 8) Brodie B.B.,Butler W.M., Horning M.G.,
Maichel R.P.,
Maling H.M.: Alcohol induced triglycerid deposition in liver through derangement of fat transport.
Amer.Journ.Clin.Nutr.9:431 (1961)
- 9) Butcher R.W.,
Sneyd J.G.T.
Park C.R.,
Sutherland E.W.: Effect of insulin on adenosine-3,5-monophosphate levels in rat epididymal fat pad.
J.biol.Chem. 241:1651 (1966)
- 10) Conard V.: Mesure de l'assimilation du glucose; bases théoriques et applications cliniques.
Acta gastroent.belg. 18:655 (1955)
- 11) Creutzfeldt W.,
Frerichs H.,
Sickinger K.: Liver diseases and diabetes mellitus.
in: Progress in liver diseases III (H.Popper and F. Schaffner) S.371
Grune & Stratton,New York (1970)
- 12) Daweke H.,
van Landeghem H.,
Bach J.,Zimmermann H.,Breitbach A.: Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität und der physiologischen Insulinreserve bei schwerer Adipositas
Klin.Woschr. 43:183 (1965)

- 13) Dittrich H., Seifert E.: Klinische und diagnostische Probleme der Fettleber.
Zschr.Gastroen. 2.133 (1964)
- 14) Folch J., Sloanestanley,G.H.: A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues.
J.biol.Chem. 226,497 (1957)
- 15) Fredrickson D.A., Levy R.D.: A functional view of the plasma lipoproteins.
in: 16. Colloquium der Ges. f. physiol.Chemie,S.124, Berlin-Heidelberg-New York; Springer (1966)
- 16) Gros H., Mühler E.: Ätiologie und klinische Befunde der Fettleber, S. 125-128
Med. Klinik 60 (1965)
- 17) Haller H., Hanefeld H.,Naumann H.,Kunze D., Wehner J.: Statistische Untersuchungen zurPathogenese der diabetischen Fettleber.
Ztschr. Ges.Inn.Med. 22:14 (1967)
- 18) Hausmann, Schubotz, Kaffarnik H.: Kohlenhydrattoleranz und Insulinsekretion bei Patienten mit Fettleber.Schweiz.Med.Woschr. 103, 1002-7 (1973)
- 19) Heinicke H.J.: Über die Wertigkeit verschiedener diagnostischer Parameter bei chronischer Lebererkrankung
Zschr.Ges.Inn.Med. 28, 95 (1973)
- 20) Hennecke A., König K.J.: Zur Vergleichbarkeit verschiedener Modifikationen des Bromsulfalein-Test
Dtsch.Med.Woschr. 18,934-37 (1973)
- 21) Hoyumpa A.M., Greene H.L., Dewey Dunn G., Schenker S.: Fatty Liver; Biochemical and Clinical Considerations.
Digestive Diseases,Vol.20,No12(1975)
- 22) Irsigler K., Hrabel I.: Zur Neutralfettbestimmung im Biopsiematerial der menschlichen Leber.
Klin.Woschr.Heft 8,432 (1968)
- 23) Irsigler K., Keible E., Krypsin-Exner K., Mildschuh W.: Rückbildungstendenzen der alkoholischen Leberschädigung unter Abstinenzbedingungen
Acta hep.splen. 6:356 (1969)
- 24) Irsigler K.: Pathophysiologie und Klinik der Fettleber. Leber, Magen, Darm. Bd. 1, Nr. 3, S. 117 (1971)
- 25) Isselbacher K.: Metabolic effects of alcohol on the Greenburger NortonJ.:liver,New Engl.J.Med.Vol 270, No.7, (1968)

- 26) Jaroß W., Hanefeld M., Stötzner H.: Diagnostische und pathophysiologische Aussagen durch Mikrolipbestimmungen in Leberpunktaten. Zschr.Inn.Med.,Heft 7, 301 (1970)
- 27) Kaffarnik H., Gross W., Juchems R.: Über die Treffsicherheit von Laboruntersuchungen in der Diagnostik der Fettleber.Münch.Med.Woschr.4,199(67)
- 28) Kalk H.: Über die Fettleber des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus. Schweiz.Med.Woschr.43:1117 (1959)
- 29) Kalk H.: Über die Fettleber Münch.Med.Woschr. 23:1141 (1965)
- 30) Knott D., Beard J.: Liver functions in apparantly healthy chronic alcoholic patients. Amer.J.Med.Sciences 3:292 (1966)
- 31) Kössling F.K.: Histologische Bestimmung des Fettgehaltes in Leberpunktaten Acta histochemica,Suppl.Band XII S.227-232 (1972)
- 32) Kremer G.J.,Kössling F.K., Lange H.J., Victor N.: Bestimmung des Fettgehaltes in der Leber Dtsch.Med.Woschr. 94:163 (1969)
- 33) Kremer G.J., Kössling F.K., Lange H.J., Victor N.: Möglichkeiten und Grenzen des Punkt-Treff-Verfahrens zur Bestimmung des Fettgehaltes im Biptischen Leberschnittpräparat. Klin.Woschr. Heft 17,S.897 (1969)
- 34) Kremer G.J.: Quantitative Lipoidbestimmungen an Leberpunktionszyindern Klin. Woschr. Heft 2, S.110 (1968)
- 35) Laurell S., Landquist A.: Lipid Composition of human liver biopsy specimens Acta med.scand.Vol.189,S.67 (1971)
- 36) Leevy C.: Clinical diagnosis, evaluation and treatment of liver disease in alcoholics. Fed.Proceedings Vol.26 No.5 (1967)
- 37) Leevy C.: Nutritional deficiencies in liver disease. Med.Clin.North Amer.Vol.54 No.2(1970)
- 38) Leevy C.: Fatty Liver: A Study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 41:249 (1962)

- 39) Leibach K.: Leberverfettung und Fettleber im Rahmen alkoholischer Leberschädigung.
Leber, Magen, Darm.Bd.1 3:130
- 40) Lieber C.S., Spitz N., De Carli L.: Fatty liver produced by dietary deficiencies, its pathogenesis and potentiation by alcohol.
J.Lip.Res.Vol 1 (1969)
- 41) Martini G.A., Dölle W.: Krankheitsbilder bei Leberschädigung durch Alkohol.
Dtsch.Med.Woschr. 90:793 (1965)
- 42) Müting D., Fischer R., Korn U.: Pathogenese, Klinik und Biochemie der Fettleber.
Dtsch.Med.Woschr. 98,S.736 (1973)
- 43) Randig K.: Diabetes mellitus and Leber
Dtsch.Med.Journal,Heft 4 S.105(1965)
- 44) Raben M.S.: Effects of glucose and insulin on the esterification of fatty acids by isolated adipose tissue.
J.Clin.Invest. 39:435 (1960)
- 45) Rees K.R., Schotlander V.L.: Changes in lipid metabolism during the development of the fatty liver.
Brit. J. of Experimental Pathology 45 S. 364 (1964)
- 46) Rösch D., Weise J.: Vergleichende Untersuchungen bei Fettlebern verschiedener Ätiologie und Stadien hinsichtlich der Klinik und Funktionsdiagnostik.
Acta hep. splen.Vol.18 3:104 (1971)
- 47) Rommel K., Török M.: Diagnostik der Fettleber
Med. Welt 46:2743 (1967)
- 48) Schaffner F.: Gelbsucht bei Alkoholikern mit Fettleber
Med.Klinik 19:857 (1962)
- 49) Schweizer E., Oesterheld D., Chau W., Duba Ch., Lynen F.: Zum Mechanismus der Fettsäuresynthese, in: 16, Coll.d.Ges.f.physiol. Chemie.S. 49,Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1966)
- 50) Takač A., Langsch H.G., Cossel L.: Leberverfettung bei Diabetes mel. Klinischer und morphologischer Beitrag.
Münch.Med.Woschr. 107:1148 (1965)
- 51) Teichmann W., Lindemann A.: Zur Klinik von Leberverfettung und Fettleber
Zschr.Innere Med. 22:509 (1967)

- 52) Teubner K.: Welchen diagnostischen Wert hat der Bromsulphthalein-Test?
Dtsch.Med.Wschr. 90:1541 (1965)
- 53) Thaler H.: Leberzellverfettung und Fettleber aus morphologischer Sicht.
Leber, Magen, Darm. Bd.1 3:105 (1971)
- 54) Thaler H.: Alkohol und Leberschaden
Dtsch.Med.Wschr. 23:1213 (1969)
- 55) Thaler H.: Die Fettleber und ihre Probleme
Internist, Berlin 1:21 (1960)
- 56) Thaler H.: Die Daignose der Fettleber
Dtsch.Med.Wschr. 91:2171 (1966)
- 57) Thaler H.: Die Fettleber, ihre Ursachen und Begleiterscheinungen.
Dtsch.Med.Waschr. 87:1049 (1962)
- 58) Theuer D.: Problematik der Fettleber
Das Deutsche Gesundheitswesen 23:2113 (1968)
- 59) Voegtlin W.,
Broz W., Noss M.: Liverfunction in chronic alcoholic patients:
Gastroenterology Vol 12 No.2 (1949)
- 60) Wasasternja C.,
reissell P.,
Karjaleinen J.,
Ekelund P.: Fatty liver in diabetes
Acta Med.Scand. 191/225 (1972)
- 61) Wewalka F.: Pathologie und Klinik der Fettleber
Münch.Med.Wschr. 1:35 u.37 (1963)
- 62) Wittmann J.,
Trebitsch M.: Über die Diagnose und Prognose der Fettleber
Wien.Zschr. Inn.Med. 48:203 (1967)
- 63) Winckler K.: Alkohol und Leber
Schattauer Verlag,S.289 (1971)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Massarrat
für die freundliche Überlassung des Themas und
Förderung der Arbeit danken.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Bode
für seinen Rat und die Übernahme des Correferats.

Lebenslauf

Am 20.7.1940 wurde ich als Sohn des Vermessungsbeamten Abdul Afu El Ansari und dessen Ehefrau Nafisah El Ansari in Jerusalem geboren. 1946 wurde ich eingeschult. Bis 1952 habe ich die Grundschule und bis Juli 1958 die Sekundarstufe in der "El Raschiedie Secondary School" besucht, wo ich die Reifeprüfung ablegte. Anschließend habe ich die Jordan Matriculation mit Erfolg absolviert.

Von 1959 bis 1960 habe ich als Probejahr auf der Philipps-Universität in Marburg Medizin studiert. Im Mai 1960 absolvierte ich ein Kolloquium, das zum Studium in der Bundesrepublik berechtigte. Im Oktober 1961 bestand ich in Marburg die Naturwissenschaftliche Vorprüfung. Von Mai 1962 bis Oktober 1965 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen, wo ich im Oktober 1965 die ärztliche Vorprüfung bestand. Anschließend absolvierte ich die klinischen Semester in Marburg, wo ich mit der ärztlichen Prüfung im September 1969 mein Studium abschloß.

Danach arbeitete ich als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Dillenburg. Am 30. Oktober 1970 erlangte ich meine Bestallung als Arzt. Meine Facharztausbildung als Internist habe ich im Kreiskrankenhaus Dillenburg, im Friedrich-Zimmer-Krankenhaus Herborn und im Diakonie-Krankenhaus Wehrda geleistet. Die Anerkennung als Arzt für Innere Medizin besitze ich seit April 1976. Seit Anfang Oktober 1976 bin ich Oberarzt auf der Inneren Abteilung des Friedrich-Zimmer-Krankenhauses in Herborn.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

In Erlangen:

Bauer, Haug, Keidel, May, Meiss, Plattig, Spreng,
Weinland, Wetterer.

In Marburg:

Beckmann, Berendes, Bommer, Bücher, Buchholz, Dimroth,
Doelle, Exner, Friedrich, Ganz, Geddigk, Graul,
Hardewig, Hensel, Hermann, Heuser, Hilzebrand, Jacob,
Kessler, Knauff, Korb, Lang, Linneweh, Löhr, Mahr,
Mann, Martini, Marx, Neubauer, Niessing, Petry, Potz,
Rodeck, Rohen, Salfeld, Schiff, Schleyer, Schlosser,
Schmid, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess,
Staib, Straub, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle.

